

農薬評価書

シエノピラフェン

2008年1月
食品安全委員会

目 次

| | 頁 |
|----------------------------|----|
| ○審議の経緯 | 3 |
| ○食品安全委員会委員名簿 | 3 |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 3 |
| ○要 約 | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要 | 6 |
| 1. 用途 | 6 |
| 2. 有効成分の一般名 | 6 |
| 3. 化学名 | 6 |
| 4. 分子式 | 6 |
| 5. 分子量 | 6 |
| 6. 構造式 | 6 |
| 7. 開発の経緯 | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要 | 7 |
| 1. 動物体内運命試験 | 7 |
| (1) 薬物動態 | 7 |
| (2) 排泄・分布（低用量） | 8 |
| (3) 排泄・分布（高用量） | 8 |
| (4) 胆汁排泄 | 9 |
| (5) 体内分布 | 9 |
| (6) 代謝物同定・定量（尿及び糞中） | 10 |
| (7) 代謝物同定・定量（胆汁中） | 11 |
| (8) 代謝物同定・定量（肝臓及び血漿中） | 12 |
| (9) ラットにおける腸肝循環 | 13 |
| (10) シエノピラフェン及び代謝物Bの比較代謝試験 | 14 |
| 2. 植物体内運命試験 | 15 |
| (1) みかん | 15 |
| (2) ナス | 16 |
| (3) イチゴ | 17 |
| 3. 土壌中運命試験 | 18 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験 | 18 |
| (2) 土壌表面光分解試験 | 18 |
| (3) 土壌吸着試験 | 19 |
| 4. 水中運命試験 | 19 |
| (1) 加水分解試験 | 19 |
| (2) 水中光分解試験 | 19 |
| 5. 土壌残留試験 | 20 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 6. 作物残留試験 | 21 |
| 7. 一般薬理試験 | 21 |
| 8. 急性毒性試験 | 22 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 23 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 23 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 23 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 24 |
| (3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) | 25 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 26 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 26 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 26 |
| (3) 18カ月間発がん性試験(マウス) | 29 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 30 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 30 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 32 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 32 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 32 |
| 14. その他の試験: ラット子宮における催腫瘍性に関する検討 | 34 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 37 |
| <別紙1: 代謝物/分解物等略称> | 40 |
| <別紙2: 検査値等略称> | 41 |
| <別紙3: 作物残留試験成績> | 42 |
| <別紙4: 推定摂取量> | 44 |
| <参照> | 45 |

<審議の経緯>

- 2007年 2月 23日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：かんきつ、りんご、なし等）
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305002号）（参照1～56）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照57）
- 2007年 5月 18日 第11回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照58）
- 2007年 8月 23日 追加資料受理（参照59）
- 2007年 11月 9日 第17回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照60）
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会（参照61）
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 13日 より 2008年 1月 11日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 1月 15日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年3月31日まで）

| | | |
|------------|------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 大谷 浩 | 出川雅邦 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 小澤正吾 | 長尾哲二 |
| 赤池昭紀 | 小林裕子 | 中澤憲一 |
| 石井康雄 | 三枝順三 | 納屋聖人 |
| 泉 啓介 | 佐々木有 | 成瀬一郎 |
| 上路雅子 | 高木篤也 | 布柴達男 |
| 臼井健二 | 玉井郁巳 | 根岸友恵 |
| 江馬 眞 | 田村廣人 | 林 眞 |
| 大澤貫寿 | 津田修治 | 平塚 明 |
| 太田敏博 | 津田洋幸 | 藤本成明 |

細川正清
松本清司
柳井徳磨

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋

吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から
** : 2007年4月25日から
*** : 2007年6月30日まで
**** : 2007年7月1日から

要 約

ピラゾール系殺虫剤（殺ダニ剤）である「シエノピラフェン」（CAS No. 560121-52-0）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（みかん、ナス及びイチゴ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓、子宮及び網膜に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで子宮腺癌の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の低値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における 5.1 及び 5 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である 5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：シエノピラフェン

英名：cyenopyrafen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*E*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート

英名：(*E*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

CAS(No. 560121-52-0)

和名：(1*E*)-2-シアノ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(1,3,4-トリメチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)エテニル=2,2-ジメチルプロパノアート

英名：(1*E*)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate

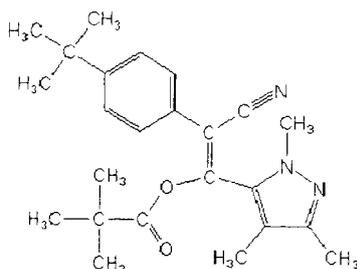
4. 分子式

C₂₄H₃₁N₃O₂

5. 分子量

393.52

6. 構造式



7. 開発の経緯

シエノピラフェンは、1998年に日産化学工業（株）により開発されたピラゾール系殺虫剤（殺ダニ剤）である。本剤の作用機構は既存の殺ダニ剤と異なり、生体内で代謝により生成するシエノピラフェンの加水分解物がミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱに作用し、コハク酸からコエンザイム Q への電子の流れを非拮抗的に阻害することにより、ハダニ類の細胞内呼吸を強く攪乱すると考えられた。

日産化学工業（株）より農薬取締法に基づく登録申請（新規：かんきつ、りんご、なし等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 (II. 1~4)は、シエノピラフェンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの ([ben- ^{14}C]シエノピラフェン)、ピラゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの ([pyr- ^{14}C]シエノピラフェン) 及び代謝物 B (Z異性体) のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([ben- ^{14}C]B) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はシエノピラフェンに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に [pyr- ^{14}C]シエノピラフェンまたは [ben- ^{14}C]シエノピラフェンをそれぞれ低用量 (10 mg/kg 体重) または高用量 (1,000 mg/kg 体重) で単回強制経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。血漿中において、低用量群では投与 1~4 時間後に最高濃度 (C_{\max} 、1.00~1.14 $\mu\text{g/g}$) に達し、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 3.1~5.2 時間であった。高用量群では投与 3~6 時間後に C_{\max} (11.9~20.5 $\mu\text{g/g}$) に達し、 $T_{1/2}$ は 5.8~9.9 時間であった。一方、全血中では、低用量投与 2~4 時間後、高用量投与 1~6 時間後で C_{\max} (0.58~0.70 $\mu\text{g/g}$ 及び 6.72~10.7 $\mu\text{g/g}$) に達した。血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高かった。標識位置及び雌雄による差は認められなかった。(参照 2)

表 1 血漿及び全血中放射能濃度推移

| 投与量 | 性別 | 試料 | [pyr- ^{14}C]シエノピラフェン | | | [ben- ^{14}C]シエノピラフェン | | |
|-----|----|----|---------------------------------|------------|-----------|---------------------------------|------------|-----------|
| | | | T_{\max} | C_{\max} | $T_{1/2}$ | T_{\max} | C_{\max} | $T_{1/2}$ |
| 低用量 | 雄 | 血漿 | 2 | 1.05 | 3.1 | 1 | 1.14 | 4.4 |
| | | 全血 | 2 | 0.58 | 4.0 | 2 | 0.70 | 11.4* |
| | 雌 | 血漿 | 4 | 1.07 | 5.2* | 2 | 1.00 | 4.7 |
| | | 全血 | 4 | 0.60 | 5.0 | 2 | 0.65 | 19.2* |
| 高用量 | 雄 | 血漿 | 4 | 11.9 | 9.9 | 3 | 16.0 | 5.9* |
| | | 全血 | 3 | 6.72 | 8.4 | 3 | 8.62 | 4.9* |
| | 雌 | 血漿 | 6 | 13.5 | — | 6 | 20.5 | 5.8 |
| | | 全血 | 1 | 7.63 | 8.7* | 6 | 10.7 | — |

※ 各パラメーターの単位は、 T_{\max} : 時間、 C_{\max} : $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$: 時間。

* : 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。

— : 算出不可。

(2) 排泄・分布（低用量）

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[ben-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量で単回強制経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び雌雄による差は認められなかつた。

表 2 尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

| 標識体 | [pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン | | | | [ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン | | | |
|----------|--------------------------------|------|-----|------|--------------------------------|------|-----|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 0~24 時間 | 2.6 | 63.5 | 4.3 | 60.8 | 4.0 | 81.1 | 3.5 | 80.4 |
| 0~48 時間 | 3.1 | 89.4 | 5.0 | 86.4 | 4.3 | 93.3 | 4.2 | 94.1 |
| 0~120 時間 | 3.2 | 92.1 | 5.1 | 89.6 | 4.5 | 93.8 | 4.4 | 94.8 |

投与 120 時間後における組織分布は表 3 に示されている。総残留率は総投与放射能（TAR）の 0.02~0.11%以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であつた。（参照 2）

表 3 主要組織の残留放射能濃度（120 時間後、μg/g）

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| [pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン | 雄 | 消化管(0.011),脂肪(0.010),心臓(0.006),肝臓(0.005),腎臓(0.002) |
| | 雌 | 脂肪(0.013),肝臓(0.012),消化管(0.011) |
| [ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン | 雄 | 肝臓(0.031),骨(0.027),皮膚(0.014),脂肪(0.011),腎臓(0.009),消化管(0.005),血球(0.005),全血(0.002) |
| | 雌 | 血球(0.149),全血(0.055),肝臓(0.047),皮膚(0.023),脂肪(0.013),腎臓(0.011),消化管(0.008),膵臓(0.004) |

※消化管は内容物を含む

(3) 排泄・分布（高用量）

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[ben-¹⁴C]シエノピラフェンを高用量で単回強制経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び雌雄による差は認められなかつた。

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 標識体 | [pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン | | | | [ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン | | | |
|----------|--------------------------------|------|-----|------|--------------------------------|------|-----|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 0~24 時間 | 0.63 | 87.0 | 1.1 | 90.1 | 0.75 | 83.8 | 1.4 | 69.2 |
| 0~48 時間 | 0.78 | 96.7 | 1.3 | 98.7 | 1.1 | 97.1 | 2.1 | 91.8 |
| 0~120 時間 | 0.84 | 98.5 | 1.3 | 99.2 | 1.2 | 98.9 | 2.2 | 93.5 |

投与 120 時間後における組織分布は表 5 に示されている。総残留率は 0.07%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。(参照 2)

表 5 主要組織の残留放射能濃度 (120 時間後、 $\mu\text{g/g}$)

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| [pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン | 雄 | 全て定量限界未満 |
| | 雌 | 全て定量限界未満 |
| [ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン | 雄 | 皮膚(1.57),肝臓(0.625),消化管(0.308),屍体(0.255) |
| | 雌 | 肝臓(3.18),皮膚(2.40),消化管(0.159) |

※消化管は内容物を含む

(4) 胆汁排泄

胆管カニューレーション処理した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。低用量群における胆汁排泄率は 51.5~64.1%TAR であった。高用量群における胆汁排泄率は雌雄ともに低用量群より低く (8.4~9.2%TAR)、主に糞中 (87.0~89.8%TAR) に排泄された。(参照 2)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 低用量 | | 高用量 | |
|-----|------|------|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 64.1 | 51.5 | 8.4 | 9.2 |
| 尿 | 1.8 | 4.7 | 0.6 | 0.9 |
| 糞 | 33.5 | 41.7 | 87.0 | 89.8 |

(5) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 6 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量ま

たは高用量で単回強制経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織内の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

低用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球及び腎臓のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は減衰したが、消化管、肝臓、腎臓、脂肪、カーカス及び骨中の放射能濃度が高かった。

高用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は概ね減衰したが、消化管、肝臓及びカーカス中の放射能濃度が高かった。

組織中の放射能濃度は、いずれの用量及び性においても、内容物を含む消化管を除き、肝臓が最も高かった。標識位置及び性別による差は認められなかった。(参照 2)

表 7 主要組織内の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

| 投与群 | 性別 | T_{max} 付近* | 投与 24 時間後 |
|-----|----|--|--|
| 低用量 | 雄 | 消化管 (80.7), 肝臓 (11.8), 血漿 (1.18) | 消化管 (5.19), 肝臓 (0.70), 腎臓 (0.14), 脂肪 (0.09), 甲状腺 (0.06), カーカス (0.05), 精巣上体 (0.03), 血漿 (0.03) |
| | 雌 | 消化管 (103), 肝臓 (7.54), 腎臓 (0.61), 血漿 (0.50) | 消化管 (3.60), 肝臓 (0.57), カーカス (0.08), 骨 (0.07), 腎臓 (0.06), 脂肪 (0.06), 脾臓 (0.03), 血漿 (0.02) |
| 高用量 | 雄 | 消化管 (8,480), 肝臓 (70.4), 血漿 (15.5) | 消化管 (236), 肝臓 (15.8), 腎臓 (3.39), 脂肪 (3.05), 血漿 (1.46) |
| | 雌 | 消化管 (10,300), 肝臓 (94.4), 血漿 (17.1) | 消化管 (498), 肝臓 (29.5), カーカス (5.99), 腎臓 (3.08), 血漿 (2.35) |

* : 低用量群では雄 2 時間後、雌 4 時間後、高用量群では雄 4 時間後、雌 6 時間後。

※消化管は内容物を含む。

(6) 代謝物同定・定量 (尿及び糞中)

排泄・分布試験[1. (2) 及び (3)]における尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞における代謝物は表 8 に示されている。

尿中の主要代謝物は E (0.1~2.3% TAR) であり、その他に F、G 及び R が 0.6% TAR 以下で検出された。糞中からは、低用量群では未変化のシエノピラフェンが 24.7~38.1% TAR 検出され、主要代謝物は R (42.9~44.7% TAR)、P (17.4~20.6% TAR)、O (12.0~12.2% TAR) 及び T (9.5~12.9% TAR) であった。高用量群では、ほとんどが未変化のシエノピラフェン (85.0~91.6% TAR) であり、低用量群で検出された代謝物が 6.0% TAR 以下で検出された。尿及び糞中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも

質的に類似しており、性差は認められなかった。(参照 2)

表 8 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

| 標識体 | 投与量 | 試料 | シエノ ピラフェン | 代謝物 |
|--|-----|----|--------------|---|
| [pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン | 低用量 | 尿 | — | E(0.6~2.3),R(0.4~0.6),G(0.3~0.4), F(<0.1~0.2),未知代謝物(1.1~1.2) |
| | | 糞 | 24.7~28.6 | R(42.9~44.7),T(9.5~12.9),E(1.0~2.4), F(0.8), G(0.8),未知代謝物(0.1~3.4) |
| | 高用量 | 尿 | — | E(0.1~0.6),R(0.2~0.3), 未知代謝物(0.2~0.3) |
| | | 糞 | 88.6~91.6 | R(5.0~6.0),E(<1.0~1.4), 未知代謝物(0.4~0.5) |
| [ben- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン | 低用量 | 尿 | — | E(0.9~1.9),G(0.3~0.5),F(0.2~0.4), 未知代謝物(1.2~2.1) |
| | | 糞 | 32.5~38.1 | P(17.4~20.6),O(12.0~12.2),E(2.0~4.8), G(4.0~4.1),未知代謝物(16.3~19.0) |
| | 高用量 | 尿 | — | E(0.2~0.7),G(0.1),未知代謝物(0.4~0.5) |
| | | 糞 | 85.0~90.2 | P(2.0~2.9),O(1.6~2.5), 未知代謝物(0.6~2.0) |

(7) 代謝物同定・定量 (胆汁中)

胆汁排泄試験[1. (4)]における投与後 48 時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。また、それらについて酵素処理 (β-グルクロニターゼ/スルファターゼ) による影響についても検討された。

胆汁中における代謝物は表 9 に示されている。

胆汁中の代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。低用量群における主要代謝物は成分 5 (11.0~20.0%TAR) 及び成分 11 (14.9~18.6%TAR) であり、これらは酵素あるいは酵素+阻害剤処理によって、成分 5 は E 抱合体 (V)、成分 11 は C 抱合体 (U) として同定された。その他に E、F、G 及び R が 4.3%TAR 以下で検出された。高用量群における主要代謝物は成分 11 (4.2~5.0%TAR) 及び成分 5 (1.5~2.2%TAR) であり、その他に E 及び G が 0.8%TAR 以下で検出された。(参照 2)

表 9 胆汁中における代謝物 (%TAR)

| 標識体 | 投与量 | 酵素 処理 | シエノ ピラフェン | 代謝物 |
|--|-----|----------|--------------|--|
| [pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン | 低用量 | 無 | — | V(11.0~20.0),U(14.9~18.6),G(4.3), E(1.2~2.9),R(0.9),F(0.4) |
| | | 有 | — | E(17.2~26.5),C(11.8~18.4),G(3.5~4.9), F(3.8~4.7),R(2.0~3.2) |
| | 高用量 | 無 | — | U(4.2~5.0),V(1.5~2.2),G(0.6~0.8), E(0.2) |
| | | 有 | — | U(1.7~4.2),C(0.7~2.4),V(0.9~1.7), E(0.8~1.6),G(0.2~0.5),F(0.2),R(0.1) |

(8) 代謝物同定・定量 (肝臓及び血漿中)

体内分布試験[1. (5)]における T_{max} 付近の肝臓及び血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓及び血漿中における代謝物は表 10 に示されている。

肝臓及び血漿中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。

肝臓中では、低用量群における主要代謝物は R (総残留放射能 TRR、55.6~72.1%) であり、その他に C (8.4~17.5%TRR)、E (8.7~14.7%TRR)、F、T 及び G (いずれも 4.3%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は R (16.6~49.4%TRR)、C (17.5~54.9%TRR) 及び E (9.8~23.1%TRR) であった。

血漿中では、低用量群における主要代謝物は C (61.3~74.4%TRR) であり、その他に E (6.5~11.9%TRR)、F、G 及び R (いずれも 3.7%TRR 以下) で検出された。高用量群における主要代謝物は C (79.8~82.6%TRR) であり、他に E が検出された。

シエノピラフェンのラット体内における代謝経路として①エステルの加水分解 (C の生成)、②ベンゼン環 *tert*-ブチル基の水酸化 (E の生成)、ピラゾール環 3 位メチル基の水酸化 (F の生成)、*tert*-ブチル基とメチル基の両方の水酸化 (G の生成)、③両環架橋の開裂 (O、P、R 及び T の生成)、④グルクロン酸抱合化 (U 及び V の生成) が考えられた。(参照 2)

表 10 肝臓及び血漿中における代謝物 (肝臓又は血漿中放射能に対する割合、%TRR)

| 標識体 | 投与量 | 試料 | シエノ ピラフェン | 代謝物 (T _{max} 付近 ¹⁾) |
|-------------------------------|-----|----|--------------|--|
| [pyr- ¹⁴ C] シエノ | 低用量 | 肝臓 | — | R(55.6~72.1),C(8.4~17.5),E(8.7~14.7),F(0.5~0.7), T(1.9~4.3),G(0.5),未知代謝物(4.3~9.0) |

| | | | | |
|-------|-----|----|---|---|
| ピラフェン | | 血漿 | — | C(61.3~74.4),E(6.5~11.9),F(<1.6~3.7), G(1.4),R(1.4),未知代謝物(<1.6~5.4) |
| | 高用量 | 肝臓 | — | R(16.6~49.4),C(17.5~54.9),E(9.8~23.1), T(2.4),F(1.5),未知代謝物(1.9~18.1) |
| | | 血漿 | — | C(79.8~82.6),E(5.6~7.1) |

1) : 低用量群では雄 2 時間後、雌 4 時間後、高用量群では雄 4 時間後、雌 6 時間後。

(9) ラットにおける腸肝循環

ラットにおける主要排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。胆管カニューレ処理した Wistar ラット (雄 2 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンを低用量で強制経口投与し、投与後 6 時間に排泄された胆汁を、胆管カニューレ処理した Wistar ラット (雄 3 匹) の十二指腸内にそれぞれ約 1g 注入して再吸収を検討した。

投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率は表 11 に示されている。投与後 24 時間までの胆汁中に 25.2%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 7.1%TAR 及び 26.4%TAR が排泄された。胆汁中及び尿中排泄、肝臓及びカーカス中残存の合計より、消化管からの [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンの再吸収率は 35.9%TAR と計算された。

表 11 投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率 (%TAR)

| 試料 | 胆汁 | 尿 | 糞 | 肝臓 | 消化管 | カーカス |
|---------|------|-----|------|-----|------|------|
| 排泄率/残存率 | 25.2 | 7.1 | 26.4 | 0.6 | 39.6 | 3.0 |

胆汁、尿及び消化管における代謝物は表 12 に示されている。再吸収後の胆汁中に検出された代謝物は F、U、G 及び V であり、シエノピラフェン投与後の胆汁とほぼ同様であった。尿中からは E、G 及び R、消化管からは C、G、R、T、U 及び V が検出された。

ラットに経口投与されたシエノピラフェンは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に U 及び V (ともにグルクロン酸抱合体) として排泄されるが、その約 36% が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねシエノピラフェン投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、C よりも代謝が進んだと考えられる成分 (E、G 等) の比率が増加していた。

(参照 3)

表 12 胆汁、尿及び消化管中における代謝物 (%TAR)

| 試料 | 胆汁 | | 尿 | 消化管 |
|-----|------------------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| | シエノピラフェン 投与時 | 再吸収時 | | |
| 代謝物 | V(11.9),U(8.9),G(4.9), | V(12.2),G(6.8), | R(4.8),G(0.8), | V(15.6),U(11.3),R(6.2), |

| | | | | |
|--|--------|---------------|--------|----------------------|
| | F(1.0) | U(3.2),F(0.8) | E(0.4) | G(5.4),C(0.6),T(0.6) |
|--|--------|---------------|--------|----------------------|

※尿：3匹の平均値、消化管：代表的な1匹の値

(10) シエノピラフェン及び代謝物Bの比較代謝試験

Wistar ラット（一群雄 2~3 匹）に [ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは [ben-¹⁴C]B を低用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 13 に示されている。[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与では、投与 1 時間後に C_{max} (1.3 µg/g) に達し、T_{1/2} は 3.1 時間であった。[ben-¹⁴C]B 投与では、投与 3 時間後に C_{max} (0.72 µg/g) となり、T_{1/2} は 3.4 時間であった。

表 13 血漿中放射能濃度推移

| 検体 | T _{max} | C _{max} | T _{1/2} |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| [ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン | 1.0 | 1.3 | 3.1 |
| [ben- ¹⁴ C]B | 3.0 | 0.72 | 3.4 |

※各パラメーターの単位は、T_{max}：時間、C_{max}：µg/g、T_{1/2}：時間。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 14 に示されている。主要排泄経路はともに糞中であり、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[ben-¹⁴C]B 投与の排泄プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表 14 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 検体 | [ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン | | [ben- ¹⁴ C]B | |
|---------|--------------------------------|------|-------------------------|------|
| | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 0~24 時間 | 2.7 | 84.4 | 1.5 | 87.8 |
| 0~48 時間 | 3.1 | 93.4 | 1.8 | 97.1 |
| 0~72 時間 | 3.2 | 94.6 | 1.9 | 97.7 |

投与 72 時間後における主要組織内の残留放射能濃度は表 15 に示されている。両検体とも投与 72 時間後における各組織の放射能レベルは低く、特異的な組織残留性は認められなかった。

表 15 投与 72 時間後における主要組織内の残留放射能濃度 (µg/g)

| [ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン | [ben- ¹⁴ C]B |
|-------------------------------------|-------------------------|
| 肝臓(0.08),膀胱(0.06),腎臓(0.02),他は定量限界未満 | 腎臓(0.02),他は定量限界未満 |

尿及び糞中における代謝物は表 16 に示されている。尿中の主要代謝物は両検体ともに E であった。糞中から最も多く検出された化合物は、両検体と

もに親化合物（シエノピラフェン及び B）であった。糞中の主要代謝物は、 $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン投与では E (20.0%TAR)、P (14.0%TAR)、 $[ben-^{14}C]$ B 投与では E (12.9%TAR) であった。糞及び尿中代謝物のプロファイルは、両検体で質的には類似しており、化合物による違いは認められなかった。

表 16 投与後 24 時間の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

| $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン | | $[ben-^{14}C]$ B | |
|--------------------------|--|-------------------|--|
| 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| E(1.8),G(0.2), F(0.1) | シエノピラフェン (24.0),E(20.0),P(14.0),O(6.9), C(6.3),G(4.8),F(3.3) | E(0.8), G(0.1) | B(65.7),E(12.9), C(3.1),P(1.1),G(1.0), O(0.3),F(0.2) |

胆管カニュレーション処理したラット（雄 2 匹）を用いた胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率は表 17 に示されている。 $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン投与後 48 時間の胆汁中への排泄率は 49.7%TAR であり、胆汁、尿、肝臓及びカーカス中の放射能を基に計算した吸収率は 53.2%TAR であった。 $[ben-^{14}C]$ B 投与後 48 時間の胆汁中への排泄率及び吸収率はともに $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェンに比べて低く、それぞれ 31.0%TAR 及び 32.9%TAR であった。また、主要成分は両検体とも、胆汁中では U 及び V、糞及び消化管中ではともに親化合物（シエノピラフェン及び B）であった。

表 17 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率 (%TAR)

| 検体 | 胆汁 | 尿 | 糞 | 肝臓 | 消化管 | カーカス |
|-------------------------|------|-----|------|------|-----|------|
| $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン | 49.7 | 3.4 | 46.7 | <0.1 | 1.7 | <0.1 |
| $[ben-^{14}C]$ B | 31.0 | 1.9 | 66.5 | <0.1 | 2.5 | <0.1 |

以上の結果から、ラットにおけるシエノピラフェン及び B の代謝プロファイルは、吸収率の違いはあるものの、両化合物に代謝の違いは認められず、エステル結合が加水分解されて C となり、その後、水酸化反応を中心とした代謝を受けると推定された。（参照 4）

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

$[ben-^{14}C]$ シエノピラフェンまたは $[pyr-^{14}C]$ シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈し 150 ppm 処理液（1,050 g ai/ha に相当）を調製し、みかん（品種：青島温州）の果実及び葉に 1 回塗布した。一部の果実及び葉試料については処理時にビニール袋で被覆保護し非処理試料とした。

処理 0、7、14 及び 28 日後 ([pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理は 28 日後のみ)に果実及び葉を採取した。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理当日の果実全体の残留放射能濃度は 0.289 mg/kg、表面洗浄液中に 98.4%TRR 及び果実内に 1.6%TRR の放射能が分布した。収穫期 (処理 28 日後) の果実全体の残留放射能濃度は 0.164 mg/kg に減少し、その分布は表面洗浄液に 61.3%TRR 及び果実内に 38.7%TRR であった。果実内の残留放射能は果皮部に残留し、果肉中からは放射能は検出されなかった。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理当日の葉の残留放射能濃度は 18.3 mg/kg、その分布は表面洗浄液中に 98.7%TRR、葉内に 1.3%TRR であった。処理 28 日後 (果実収穫期) の葉の残留放射能濃度は 14.9 mg/kg、その分布は表面洗浄液に 76.7%、葉内部に 23.4%TRR であった。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理当日果実中の親化合物は 98.5%TRR を占め、28 日後には 68.6%TRR に減少した。薬剤処理後 7~28 日の間に代謝物 B が最大 4.4%TRR 検出されたほか、D 及び I が合計 0.4~1.6%TRR 検出された。処理 28 日後の果実から V (E の糖抱合体) 及び W (P の糖抱合体) がそれぞれ 6.9%TRR 及び 0.2%TRR 検出された。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理葉中の親化合物及び代謝物の様相 (種類及び存在割合) は果実の場合と類似していた。

[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを処理した果実及び葉の処理 28 日後の残留放射能濃度は 0.394 mg/kg 及び 19.1 mg/kg を示し、それぞれ 87.1%TRR 及び 90.6%TRR が表面洗浄液中から検出された。親化合物がそれぞれ約 90%TRR を占め、代謝物は B、D 及び I が合計でそれぞれ 4.0%TRR 及び 4.1%TRR 検出された。

処理時に被覆しておいた果実及び葉からは放射能は検出されなかった。

シエノピラフェンは、光分解による異性化により B が、B の環化により D が、B の分子内転位とそれに引き続く酸化開裂により I が生成した。別の経路として親化合物あるいは B のエステル加水分解により C (非検出) を経て末端が水酸化されて E が生成し、E の抱合化により V が生成した。また、E の両環の架橋部分が開裂して P となり、P の抱合化により W が生成した。(参照 5)

(2) ナス

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30% フロアブル製剤を水で希釈し 150 ppm 散布液を調製し、噴霧散布器を用いて人工照明付生育チャンバー内で栽培したナス (品種: Moneymaker) の植物全体に散布した。散布量は 300 g ai/ha とした。一部の果実については散布前にビニール袋で被覆保護し非処理試料とした。処理 0、7 及び 14 日後に果実及び葉を採取した。